

Молнупіравір: перспективний засіб для профілактики та лікування COVID-19

Нещодавно завершився перший етап II фази [1] клінічного дослідження нового препарату проти коронавірусної хвороби (COVID-19); його результати є багатообіцяльними. Молнупіравір, який розробляють компанії Ridgeback Biotherapeutics LP і Merck & Co., досяг поставленої мети – скорочення тривалості захворювання на COVID-19, про що повідомляється в пресрелізі компанії Merck. Цей результат (серед інших) буде уточнено після публікації остаточних даних дослідження.

Захворювання, спричинені респіраторними вірусами, як-от грип, респіраторно-синцитіальна інфекція, а тепер і COVID-19, досить складно лікувати в разі розгорнутої клінічної картини [2]. Оскільки респіраторні вірусні інфекції мають швидкий перебіг, імунна система відразу починає стримування реплікації вірусу. Звичайні противірусні препарати, як-от озелтамівір і балоксавір марбоксил для лікування грипу, а також ремдесівір і моноклональні антитіла проти COVID-19, слід уводити протягом перших днів захворювання, щоби зменшити тяжкість симптомів та їхню тривалість.

Що стосується противірусних препаратів для лікування респіраторних хвороб, то вони ідеально підходять для тих, хто нещодавно відчув вплив вірусу від членів сім'ї чи на робочому місці. Після відомого контакту із зараженими особами застосування противірусного засобу проти грипу А балоксавіру марбоксилу дає змогу знизити передачу вірусу на 80% у сімейному колі. Для COVID-19 було виявлено, що моноклональні антитіла досягають аналогічної ефективності, але вони потребують інфузійного введення в лікарняних умовах. Натомість балоксавір марбоксил і схожі противірусні препарати, що випускаються в таблетках, підходять для домашнього застосування. Новий препарат молнупіравір може бути альтернативою для лікування COVID-19 (схожою на засіб балоксавір марбоксил у разі грипу) й потужним доповненням до вакцин (особливо для тих випадків, коли вакцини не є ефективними).

Молнупіравір уперше розроблено як профілактичний засіб і як препарат для лікування інфекцій SARS-CoV і MERS на початку 2000-х років. Раніше було виявлено, що він діє проти багатьох вірусів, які містять РНК-залежну РНК-полімеразу, котру також має SARS-CoV-2. Полімераза – це фермент, який копіює генетичний матеріал вірусу та виробляє матричну РНК, що регулює утворення всіх вірусних білків. Молнупіравір – молекула, що змінює форму (інша назва – таутомер). Він приймає дві форми, одна з яких дуже схожа на урацил, інша – на цитозин.

Оскільки молекула існує в цих двох різних формах, після її копіювання РНК-полімераза утворює перехідні мутації, де U-нуклеотид перетворюється на C, а C-нуклеотид – на U. Копіювання РНК, що містить молнупіравір, зумовлює фатальні дефекти в послідовності, зупиняючи реплікацію, скорочуючи тривалість інфекції та обмежуючи передачу вірусу. Різниця між будовою справжнього нуклеотиду та молнупіравіру, ймовірно, є занадто незначною, щоби спричинити його видалення за допомогою репаративної екзонуклеази. Ця проблема ставала на заваді багатьом іншим інгібіторам нуклеозидів.

Ранні дослідження молнупіравіру проти SARS-CoV-2 *in vitro* продемонстрували логарифмічне й дозозалежне зниження реплікації вірусу [3]. Це було можливим тому, що РНК-залежна РНК-полімераза SARS-CoV-2 та SARS-CoV, для лікування котрого спочатку призначався препарат, має схожість нуклеотидів на рівні 99,1%. Глибоке секвенування всього геному продемонструвало дозозалежне накопичення випадкових низькочастотних мутацій. Повторний вплив препарату на вірус зумовив швидку стерилізацію, підтверджуючи, що жодна з випадкових мутацій не спричиняє резистентності до препарату. Під час ранніх досліджень тестування на людях або мишах іще не були доступні для молнупіравіру, але випробування на людях розпочалися в червні 2020 року.

Нещодавно було опубліковано дослідження безпечності та фармакокінетики молнупіравіру, що проводила компанія Ridgeback Biotherapeutics LP спільно з Covance Clinical Research та Університетом Еморі [4]. Одноразові та багаторазові дози молнупіравіру оцінювалися в цьому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні I фази на здорових добровольцях, яке включало оцінку впливу їжі на фармакокінетику. Препарат швидко з'являвся в плазмі з середнім часом максимальної спостережуваної концентрації від 1,0 до 1,75 год. При введенні в режими прийому їжі спостерігалось зменшення швидкості всмоктування, але не зменшувалася загальна експозиція. Молнупіравір добре переносився: менше половини пацієнтів повідомляли про побічну дію, частота

побічних явищ була вищою після прийому плацебо, 93,3% побічних ефектів були легкими.

Як докладно описано в пресрелізі Merck & Co [1], попередні результати випробувань на людях є багатообіцяльними. До цього багатоцентрового дослідження II фази в США було залучено 202 дорослих, які не були госпіталізовані та мали ознаки чи симптоми COVID-19 протягом 7 днів із підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2. Основним критерієм ефективності препарату було скорочення часу до негативного тесту на вірус, підтвердженого за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (RT-PCR) із використанням назофарингеальних мазків. На 5-й день спостерігалось суттєве зменшення ($p=0,001$) позитивних тестів на наявність вірусу в осіб, які отримували молнупіравір (усі дози), порівняно з плацебо: 0% (0/47) для молнупіравіру та 24% (6/25) для плацебо.

Із 202 учасників, які отримували лікування, жодних тривожних сигналів не виявлено, а з 4 серйозних побічних явищ жодне не вважалося пов'язаним із досліджуванним препаратом. На додаток до поточних клінічних досліджень компанія Merck провела комплексну неклінічну програму для характеристики профілю безпеки молнупіравіру. Ця програма включала такі аналізи, як Big Blue та PIG-a, що мали забезпечити надійний показник здатності лікарського засобу чи хімічної речовини спричинити мутації *in vivo*. Тваринам вводили молнупіравір довше й у вищих дозах (мг/кг), аніж у дослідженнях на людях. Сукупність даних цих досліджень свідчить про те, що молнупіравір не є мутагенним або генотоксичним у свавців *in vivo*.

«Ми дуже раді поділитися нашими початковими даними дослідження II фази на цій важливій конференції, котра залишається в авангарді критичної клінічної наукової інформації щодо інфекційних захворювань. Коли існує незадоволена потреба в противірусних засобах проти SARS-CoV-2, нас надихають ці попередні дані», – поділилася головний медичний директор Ridgeback Biotherapeutics, доктор Венді Пейнтер.

«Вторинні об'єктивні висновки в цьому дослідженні щодо швидшого зниження рівня вірусу серед осіб із ранньою терапією COVID-19, які отримували лікування молнупіравіром, є багатонадійними; якщо вони будуть підтверджені додатковими дослідженнями, то можуть мати важливі наслідки для громадського здоров'я, зважаючи на те, що SARS-CoV-2 продовжує поширюватися й еволюціонувати в усьому світі», – зазначив провідний фахівець дослідження EIDD-2801 2003, доцент кафедри медицини, кафедри легеневої хвороб і медицини екстреної допомоги Медичної школи Університету Північної Кароліни (США), доктор Вільям Фішер.

«Ми продовжуємо роботу в наших клінічних програмах II/III фази, що оцінюють молнупіравір як в амбулаторних, так і в лікарняних умовах; плануємо надавати оновлення, коли це доречно», – наголосив старший віцепрезидент, керівник відділу глобального клінічного розвитку, головний медичний радник Дослідницьких лабораторій Merck, доктор Рой Бейнс.

Опубліковані подробиці свідчать про те, що молнупіравір у його повному дозуванні зумовлює скорочення тривалості інфекції до негативного тесту на вірус у мазках із носоглотки, взятих у учасників дослідження з інфекцією SARS-CoV-2. Хоча деталі й обсяг дослідження є обмеженими, визначене скорочення тривалості інфекції значне, оскільки коротша тривалість захворювання може зумовити менший шанс передачі інфекції чи зменшення тяжкості симптомів.

Після пресрелізу Merck з'явилося детальне дослідження цього інгібітора полімерази в тхорів [5], урахувавши, що тхори та споріднені з ними представники роду куніцевих можуть передавати віруси безсимптомно, що схоже на поширення вірусів серед людей. Дослідники виявили, що цей препарат не тільки запобігає зараженню близьких груп тварин, а й знижує передачу вірусу. Ці результати цілком можуть бути відтворені у випробуваннях на людях, коли ці дані будуть опубліковані найближчими тижнями.

Групою вчених із Бельгії та США [6] оприлюднено результати дослідження молнупіравіру на моделі зараження

сирійських хом'яків SARS-CoV-2. Лікування хом'яків, інфікованих SARS-CoV-2, 200 мг/кг 2 р/добу протягом 4 днів поспіль (починаючи з дня зараження) суттєво знижувало титри вірусного вірусу та навантаження вірусної РНК у легенях, помітно покращувало гістопатологію легень. Коли початок лікування затримувався на 1-2 дні після зараження, спостерігався дуже помірний противірусний ефект.

Ця сама група вчених [7] також опублікувала результати дослідження комбінованої терапії із застосуванням молнупіравіру та фавіпіравіру в моделі зараження хом'яків SARS-CoV-2. Пероральне лікування заражених хом'яків протягом 4 днів поспіль (починаючи з дня зараження) помітно зменшувало (залежно від дози) вірусні навантаження в легенях і покращувало показник гістопатології легень. Коли початок лікування високою дозою відтерміновувався на 24 год від моменту зараження, в кінцевій точці експерименту спостерігався помірний, але все ще значний противірусний ефект (96 год після зараження). Коли тварин лікували неоптимальними дозами молнупіравіру та фавіпіравіру, іншого препарату проти грипу з антикоронавірусною активністю, спостерігалася помітна комбінована ефективність із повним зменшенням титрів інфекційного вірусу в легенях більшості тварин. Обидва препарати зумовили збільшення частоти мутацій вірусної РНК, що була виявлена в легенях. У хом'яків, яким вводили комбінацію двох препаратів, спостерігалася підвищена частота мутацій C-to-T та G-to-A порівняно з індивідуальними препаратами (включаючи найвищу дозу молнупіравіру), що пояснює виражену противірусну ефективність комбінації.

Позитивні результати молнупіравіру дають надію на появу нових методів лікування COVID-19 [2]; його пероральний прийом вказує на можливість розроблення препарату, що може бути застосований до госпіталізації та, можливо, навіть запобігти тяжким симптомам. Якщо лікування COVID-19 було би доступне у формі таблеток, багато життів було би легко врятовано, багато лікарняних ліжок могли би стати доступними для тих, хто їх потребує.

На додаток до зниження передачі COVID-19 молнупіравір, імовірно, буде корисним проти грипу, Еболи та значної кількості інших вірусів; його розробка видається великим досягненням у боротьбі з вірусами, адже цей препарат має бути активним проти різних штамів COVID-19 та інших вірусів. Однак застерігаємо, що молнупіравір варто призначати в поєднанні з іншими методами лікування, щоб уникнути швидкого розвитку резистентності, котру здатні розвивати всі віруси.

З огляду на те що ці результати є попередніми, ми з нетерпінням очікуємо на отримання докладніших даних досліджень II фази та на можливі результати повного випробування препарату, що в перспективі може стати справжньою перемогою.

Література

1. Ridgeback Biotherapeutics and Merck Announce Preliminary Findings from a Phase 2a Trial of Investigational COVID-19 Therapeutic Molnupiravir. Press release from March 6, 2021, www.merck.com.
2. Molnupiravir: A New Hope For Prevention And Treatment Of COVID-19 And Other Dangerous Viruses. William A. Haseltine, Mar 16 2021, www.forbes.com.
3. Timothy P. Sheahan et al., 2020. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. Science Translational Medicine Vol. 12, Issue 541, eabb5883. DOI: 10.1126/scitranslmed.abb5883.
4. Wendy P. Painter et al., 2021. Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity Against SARS-CoV-2. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, DOI: 10.1128/AAC.02428-20.
5. Robert M. Cox et al., 2021. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. Nat. Microbiol 6, 11-18 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00835-2>.
6. Rana Abdelnabi et al., 2020. Molnupiravir (EIDD-2801) inhibits SARS-CoV-2 replication in Syrian hamsters model. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.10.419242>.
7. Rana Abdelnabi et al., 2020. The combined treatment of molnupiravir and favipiravir results in a marked potentiation of efficacy in a SARS-CoV-2 hamster infection model through an increased frequency of mutations in the viral genome. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.10.419242>.

Підготував **Олександр Шульга**

TiENAM^{®*}

(іміпенем/циластатин натрію, MSD)



- **Показаний для емпіричної терапії полімікробних і змішаних аеробно-анаеробних інфекцій¹**
- **Чинить бактерицидну дію відносно широкого спектра грампозитивних та грамнегативних, аеробних і анаеробних патогенних мікроорганізмів¹**

Ключова інформація з безпеки лікарського засобу TiENAM[®] (іміпенем і циластатин натрію) порошок для розчину для інфузій.

Реєстраційне посвідчення: UA/0524/01/01

Показання. Лікування у дорослих та дітей віком від 1 року інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, таких як: внутрішньочеревні інфекції; інфекції нижніх дихальних шляхів (тяжка пневмонія, включаючи лікарняну та вентилято-расоційовану пневмонію); інтранатальні та післяпологові інфекції; ускладнені інфекції сечостатевої системи; ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин; інфекції кісток і суглобів; септицемія; ендокардит. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого із компонентів препарату, інших препаратів карбапенему, гострі прояви підвищеної чутливості (наприклад, анафілактичні реакції, реакції шкіри тяжкого ступеня) до інших бета-лактамних антибіотиків (наприклад, до пеніциліну або цефалоспоринів). **Особливості застосування.** Відомі деякі клінічні та лабораторні дані, які вказують на часткову перехресну алергенність препарату TiENAM[®] та інших β-лактамних антибіотиків, пеніцилінів та цефалоспоринів. Тяжкі реакції (включаючи анафілаксію) спостерігаються при застосуванні більшості β-лактамних антибіотиків. Серйозні анафілактичні реакції вимагають невідкладної терапії. Під час лікування іміпенемом/циластатином слід ретельно контролювати функції печінки через ризик печінкової токсичності. Під час лікування іміпенемом/циластатином можлива позитивна пряма або непряма проба Кумбса. Перед будь-яким емпіричним лікуванням слід враховувати антибактеріальний спектр іміпенему/циластатину, особливо при станах, що становлять загрозу для життя пацієнта. Крім того, слід дотримуватися обережності через обмежену чутливість певних патогенів (асоційованих, наприклад, з бактеріальними інфекціями шкіри та м'яких тканин) до іміпенему/циластатину. Антибіотики необхідно з обережністю призначати хворим, в анамнезі яких виявляються шлунково-кишкові захворювання, особливо коліти. Важливо пам'ятати про можливість розвитку

псевдомембранозного коліту, коли у хворого під час лікування антибіотиками розвивається діарея. Слід розглядати можливість припинення терапії іміпенемом/циластатином і застосування специфічного лікування Clostridium difficile. Не слід призначати лікарські препарати, які інгібують перистальтику. Препарат TiENAM[®] не рекомендований для лікування менінгіту. Іміпенем та циластатин накопичуються у пацієнтів зі зниженою функцією нирок. Якщо дозу не відкореговано з урахуванням функції нирок, можуть виникати побічні реакції з боку ЦНС. Терапію протисудомними препаратами потрібно продовжити хворим із судомами в анамнезі. Особливо уважно слід ставитися до неврологічних симптомів або судом у дітей з відомими факторами ризику судом та до дітей, які отримують супутнє лікування лікарськими препаратами для зниження інтенсивності судом. Якщо в процесі лікування препаратом виникають фокальний тремор, міоклонія або судомні напади, пацієнти повинні пройти неврологічне обстеження з призначенням протисудомної терапії, якщо до цього вона не була призначена. Якщо симптоми порушень з боку ЦНС зберігаються, то дозу препарату TiENAM[®] потрібно зменшити або зовсім відмінити препарат. Препарат TiENAM[®] 500 мг/500 мг містить 37,6 мг натрію (1,6 мЕкв), що слід враховувати при застосуванні його пацієнтам, які перебувають на контрольованій натрієвій (безсольовій) дієті. **Побічні реакції.** Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи: поширені: еозинофілія; Порушення з боку травного тракту: поширені: діарея, блювання, нудота. Нудота та/або блювання, пов'язані із лікарським препаратом, спостерігаються більш часто у пацієнтів із гранулоцитопенією, ніж у пацієнтів без гранулоцитопенії, що лікувалися препаратом. Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: поширені: висипання (наприклад, екзантематозні); Лабораторні дослідження: поширені: збільшення у сироватці крові рівнів трансаміназ, лужної фосфатази.

*Торгова марка Мерк Шарп і Доум Корп.

Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу TiENAM[®]. Реєстраційне посвідчення № UA/0524/01/01.

Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням лікарського засобу, згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом діючої Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тиенам[®]. Матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть pharmacovigilance.ukraine&cis@merck.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії MSD, напишіть нам: medinfo@merck.com.

Матеріал затверджено до розповсюдження: вересень 2020. Матеріал придатний до: вересень 2022. © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищено.

UA-TIX-00002